

PSEUDO MOVING LAYER TYPE CHROMATOGRAPHIC SEPARATION METHOD FOR OPTICAL ISOMER

Publication number: JP8029404

Publication date: 1996-02-02

Inventor: IKEDA HIROKAZU

Applicant: DAICEL CHEM

Classification:

- international: **B01D15/08; B01J20/22; G01N30/44; B01D15/08; B01J20/22; G01N30/00; (IPC1-7): G01N30/48; B01D15/08; B01J20/22; G01N30/44**

- european:

Application number: JP19940160428 19940712

Priority number(s): JP19940160428 19940712

[Report a data error here](#)

Abstract of JP8029404

PURPOSE: To use a wide range solvent as eluate by using particles formed by chemically bonding optically active compounds to a carrier as a filler for optical resolution. **CONSTITUTION:** Protein, its derivative, polysaccharide, a polysaccharide derivative or the like exist as an optically active compound, and the polysaccharide derivative is desirable from such viewpoint that a wide range compound can be used as an object for optical resolution. A carrier works well in carrying the optically active compound without spoiling the nonuniformity recognizing capacity, and silica gel among silica gel, alumina or the like is desirable as an inorganic carrier. A polymer substance such as polystyrene exists as an organic carrier. Such various optically active compounds and the carrier are chemically bonded together by amide bonding or the like, and obtained particles are used as a filler for optical resolution. The size is desirably to have a particle diameter of 10 to 300µm. This filler has large solvent resistance, and a wide range solvent such as hydrocarbon such as (n)-hexane having the carbon number not less than 5, a kind of alcohol such as methanol, water or the other organic solvent can be used as eluate.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-29404

(43) 公開日 平成8年(1996)2月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 30/48		W		
		N		
B 0 1 D 15/08				
B 0 1 J 20/22		D		
G 0 1 N 30/44				

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平6-160428

(22) 出願日 平成6年(1994)7月12日

(71) 出願人 000002901

ダイセル化学工業株式会社
大阪府堺市鉄砲町1番地

(72) 発明者 池田 浩和

兵庫県赤穂市有年牟礼1132

(74) 代理人 弁理士 福村 直樹

(54) 【発明の名称】 光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法

(57) 【要約】

【構成】 光学分割用充填剤として、担体に光学活性な化合物を担持してなる粒子を採用した光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

【効果】 広い範囲の溶剤を溶離液として使用することができ、効率的かつ連続的に光学異性体の光学分割を行なうことのできる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環流路を形成し、この循環流路内で流体を一方方向に強制循環させ、この循環流路内に光学異性体含有原液および溶離液を導入し、同時に弱吸着成分に富む溶液および強吸着成分に富む溶液を抜き出し、カラム内に導入される流体の導入口およびカラムから抜き出される流体の抜き出し口を、循環している流体の流れ方向に沿って交互に配置し、かつ、カラムを循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口

の位置を間欠的に移動させるように構成した擬似移動層式クロマト分離装置を使用した光学異性体の分離方法において、前記光学分割用充填剤として、担体に光学活性な化合物を化学結合させてなる粒子を使用することを特徴とする光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

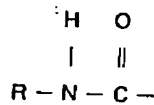
【請求項2】 前記光学活性な化合物が、多糖誘導体である前記請求項1に記載の光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

【請求項3】 前記多糖誘導体が、多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体である前記請求項2に記載の光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

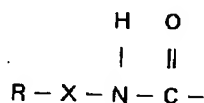
【請求項4】 前記多糖誘導体が、多糖における水酸基

またはアミノ基上の水素原子の一部もしくは全部を下記化1、化2、化3または化4のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる前記請求項2および3のいずれかに記載の光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

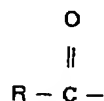
【化1】



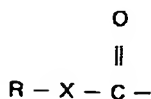
【化2】



【化3】



【化4】



(ただし、化1～4の式中、Rはヘテロ原子を含んでも良い芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、また

2

は炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～12のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基及び炭素数1～8のジアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。)

【請求項5】 前記担体に光学活性な化合物を化学結合させてなる粒子は、その粒子径が10～1,000μmであり、細孔径が60～5,000Åであり、比表面積が0.5～300m²/gである前記請求項1～4のいずれかに記載の光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法に関し、更に詳しくは、広い範囲の溶剤を溶離液として選択可能であり、連続的かつ効率的に、光学異性体を光学分割することのできる光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来、二種以上の成分を含有する異性体混合物等の原料中から、必要な成分を分離する工業的な方法としては、クロマトグラフ法が広く採用されている。

【0003】特に、擬似移動層式のクロマトグラフ法は、使用する溶離液量が回分方式のクロマトグラフ法に比べて少ないこと、および連続的に成分の分離が可能であること等の理由から工業的規模での分離に有利な分離法として知られている。

【0004】クロマトグラフ法により光学異性体混合物から目的とする光学異性体を分離する場合には、充填剤として光学分割用充填剤が採用される。このような充填剤として、シリカゲルに多糖誘導体を担持させてなる充填剤が有用であることが知られている(Y. OKAMOTO, M. KAWASHIMA and K. HATA DA, J. Am. Chem. Soc. ; 106, 5357, 1984)。

【0005】しかしながら、これらの充填剤は、シリカゲルに多糖誘導体を単にコーティングにより担持させたものであり、耐溶剤性が悪く、溶離液として選択可能な溶剤または溶剤の濃度等が制限されていた。

【0006】したがって、前述したように有利な分離法として知られている擬似移動層式のクロマトグラフ法を採用しても、試料の溶解度が低く分離効率が低いという問題があった。

【0007】この発明は上記事情に基づいてなされたものである。すなわち、この発明の目的は、上記課題を解

3

決することにある。また、この発明の目的は、効率的かつ連続的に光学異性体混合物を光学分割することができる光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法を提供することにある。この発明の目的は、耐溶剤性の大きな光学分割用充填剤を使用して効率的に光学分割することのできる光学異性体の分離方法を提供することにある。

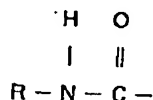
【0008】

【前記課題を解決するための手段】この発明者が前記課題を解決すべく鋭意研究した結果、多糖誘導体等の光学活性な化合物を、その優れた性質を損なわせることなく担体に担持させてなる充填剤を、擬似移動層式クロマト分離法における光学分割用充填剤として採用することにより、効率的かつ連続的に光学異性体混合物を光学分割することができることを見出してこの発明を完成した。

【0009】この発明の第1の態様は、光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環回路を形成し、循環ポンプ等を用いてこの循環回路内で流体を一方向に強制循環させ、この循環回路内に光学異性体含有原液および溶離液を導入し、同時に弱吸着成分に富む溶液および強吸着成分に富む溶液を抜き出し、カラム内に導入される流体の導入口およびカラムから抜き出される流体の抜き出し口を、循環している流体の流れ方向に沿って交互に配置し、かつ、カラムを循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口の位置を間欠的に移動させるように構成した擬似移動層式クロマト分離装置を使用した光学異性体の分離方法において、前記光学分割用充填剤として、担体に光学活性な化合物を化学結合させてなる粒子を使用することを特徴とする光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法であり、この発明の第2態様は、前記第1の態様において、前記光学活性な化合物が、多糖誘導体である光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法であり、この発明の第3の態様は、前記第2の態様において、前記多糖誘導体が、多糖エステル誘導体および／または多糖カルバメート誘導体である光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法であり、この発明の第4の態様は、前記第2または第3の態様において、前記多糖誘導体が、多糖における水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部もしくは全部を下記式化1、化2、化3または化4のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法であり、

【0010】

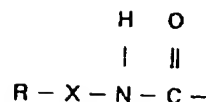
【化1】



【0011】

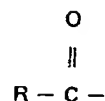
【化2】

4



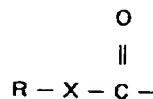
【0012】

【化3】



【0013】

【化4】



【0014】（ただし、式中、Rはヘテロ原子を含んでも良い芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、または炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシル基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、ヒドロキシル基、炭素数1～12のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基及び炭素数1～8のジアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。）

この発明の第5の態様は、前記第1～4のいずれかの態様において、前記担体に光学活性な化合物を化学結合させてなる粒子は、粒子径が10～1,000μmであり、細孔径が60～5,000Åであり、比表面積が0.5～300m²/gである光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法である。

【0015】以下、この発明について詳細に説明することの発明において光学分割の対象となる光学異性体混合物としては、ラセミ体または不斉合成法で調製された一方の光学異性体を過剰に含有する混合物等を挙げることができる。

【0016】この発明においては、担体に光学活性な化合物を化学結合させてなる粒子を、光学分割用充填剤として使用する。

【0017】前記光学活性な化合物としては、タンパク質、タンパク質誘導体、多糖、多糖誘導体、光学活性な（メタ）アクリル酸エステル、光学活性なポリ（メタ）アクリル酸エステル、光学活性な（メタ）アクリルアミド、光学活性なポリ（メタ）アクリルアミド、光学活性なアミノ酸および光学活性なアミノ酸誘導体等を挙げることができる。これらの中でも、多糖誘導体が、広い範囲の化合物を光学分割の対象とすることができ、負荷量が多く、また製造も容易であることから好ましい。

5

【0018】前記多糖誘導体としては、特に制限はなく様々な多糖誘導体を採用することができる。

【0019】前記多糖誘導体における多糖としては、天然多糖、天然物変性多糖および合成多糖のいずれかを問わず、光学活性であれば特に制限はない。ただし、結合様式の規則性が高い多糖をより好適に採用することができる多糖の具体例としては、 β -1, 4-グルカン（セルロース）、 α -1, 4-グルカン（アミロース、アミロペクチン、シクロデキストリン）、 α -1, 6-グルカン（デキストラン）、 β -1, 6-グルカン（ブスツラン）、 β -1, 3-グルカン（カードラン、ジソフィランなど）、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 2-グルカン（クラウンガル多糖）、 β -1, 4-ガラクトタン、 β -1, 4-マンナン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 2-フラクタン（イヌリン）、 β -2, 6-フラクタン（レバン）、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 3-キシラン、 β -1, 4-キトサン、 β -1, 4-N-アセチルキトサン（キチン）、ブルラン、アガロース、アルギン酸等を挙げることができる。

【0020】これらの中でも、高純度の多糖を容易に得ることができるので、セルロース、アミロース、 β -1, 4-キトサン、 β -1, 4-N-アセチルキトサン（キチン）、 β -1, 4-マンナン、 β -1, 4-キシラン、カードラン、ブルラン、デキストラン、シクロデキストリンが好ましい。

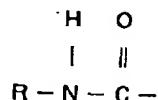
【0021】シクロデキストリンを除く、これらの多糖の数平均重合度（1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数）は、通常5以上であり、好ましくは10以上である。一方、上限は特にないが、2,000以下であるのが取扱いの容易さにおいて好ましい。より好ましくは1,000以下であり、特に好ましくは500以下である。

【0022】好適に使用できる多糖誘導体として、上記各種の多糖のエステル誘導体、およびカルバメート誘導体を挙げることができる。

【0023】特に好ましい多糖エステル誘導体または多糖カルバメート誘導体としては、多糖の有する水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部または全部を下記の式（化1）、（化2）、（化3）または（化4）のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる化合物を挙げることができる。

【0024】

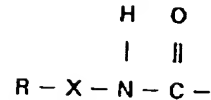
【化1】



【0025】

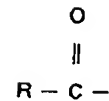
【化2】

6



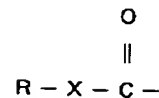
【0026】

【化3】



【0027】

【化4】



【0028】ただし、前記化1～4で示される式中、Rはヘテロ原子を含んでも良い芳香族炭化水素基であり、非置換であっても、または炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアシルオキシ基、ヒドロキシ基、炭素数1～12のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基および炭素数1～8のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基もしくは原子によって置換されていても良い。

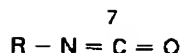
【0029】前記芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、インダニル基、フリル基、チオニル基、ビリル基、ベンゾフリル基、ベンズチオニル基、インジル基、ビリジル基、ビリミジル基、キノリル基、イスキノリル基などを挙げることができる。これらの中でも好ましいのは、フェニル基、ナフチル基、ビリジル基などであり、特に好ましいのはアルキルフェニル基である。

【0030】前記化1～4で示される式中、Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。Xとしては、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、エチリデン基、エチニレン基、エチニレン基、1, 2-または1, 3-プロピレン基、1, 1-プロピリジン基、2-プロピリジン基等を挙げることができる。

【0031】この発明で多糖誘導体として好適に採用することができる多糖のカルバメート誘導体は下記化5または化6で示されるイソシアネートと多糖とを反応させることにより、多糖のエステル誘導体は下記化7または化8で示される酸クロリドと多糖とを反応させることにより、いずれも公知の方法により製造することができる。

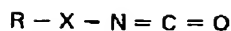
【0032】

【化5】



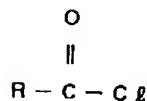
【0033】

【化6】



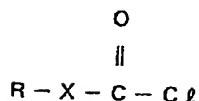
【0034】

【化7】



【0035】

【化8】



【0036】（ただし、式中、RおよびXは前記と同様の意味を表す。）

この発明において、多糖誘導体における置換基の導入率は、通常10%~100%であり、好ましくは30%~100%であり、更に好ましくは80%~100%である。前記導入率が10%未満であると、光学分割能力をほとんど有さないことが多いので好ましくない。また、前記導入率が30%未満であると、光学分割しようとする光学異性体混合物の種類、濃度によっては分離が不十分となることがあるので好ましくない。前記導入率が80%を超えると、特に光学異性体の分離能に優れた粒子を得ることができるので好ましい。前記置換基の導入率は、例えば、置換基導入の前後における炭素、水素、および窒素の変化を元素分析により調べることによって求

めることができる。【0037】多糖誘導体における前記置換基の導入は、担体に化学結合させる以前の多糖に前記置換基を導入する方法、および担体に多糖を化学結合してからその多糖に前記置換基を導入する方法のいずれによっても良い。

【0038】この発明における担体としては、光学活性な化合物を、その不斉認識能を損なうことなく担持させることができる限り特に限定はなく、無機担体および有機担体のいずれであっても良い。

【0039】前記無機担体としては、シリカゲル、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ケイソウ土、ヒドロキシアパタイト等を挙げることができる。これらの中でも、粒子径の揃った粒子の入手が容易であるシリカゲルが好ましい。前記有機担体としては、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等の高分子物質を挙げることができる。

【0040】また、前記担体は、適宜の処理によって担体表面が改質された担体であっても良い。

【0041】この発明に方法においては、上記各種の光学活性な化合物を化学結合により担体に結合させてなる

8

粒子を、光学分割用充填剤として使用する。

【0042】この発明における担体またはスパーサへの光学活性な化合物を化学結合させる結合様式としては、アミド結合、ウレタン結合、エステル結合、およびビニル結合などの重合基による重合での共有結合を挙げることができる。

【0043】この発明における担体に光学活性な化合物を担持させる方法としては、担体にスパーサーを介して光学活性な化合物を化学結合させる方法、担体に光学活性化合物を直接に化学結合する方法、光学活性物質を担体表面上で架橋させて固定化する方法、担体に重合するような基を導入して担体と光学活性化合物を共重合させる方法等を挙げることができる。

【0044】具体的な方法は、特公平5-4376号公報の第3欄下から3行目から第6欄第31行までに、特開昭62-270602号公報の第1頁右欄第8行から第4頁左上欄第18行までに、特願平5-121402に係る明細書の段落番号第0005番から第0025番までに、および特願平5-149956に係る明細書の段落番号第0003番から第0015番までに、それぞれ開示されている。これらの開示はこの明細書の内容に組み込まれる。

【0045】前記担体にスパーサーを介して光学活性な化合物を担持させる方法としては、（I）アミノ基、一置換アミノ基、水酸基またはメルカプト基を有する担体に、またはこのような活性水素を有さない担体の場合にはアミノ基、一置換アミノ基、水酸基またはメルカプト基を含有する処理剤による処理を施した後の担体に、多官能のイソシアネート誘導体や酸クロライド誘導体等の多官能の反応性誘導体を反応させ、次いで同じくアミノ基、一置換アミノ基、水酸基またはメルカプト基等の活性水素を有する光学活性化合物を反応させる方法、および（II）上記方法（I）とは逆に、前記多官能な反応性誘導体を先ず光学活性化合物と反応させ、次いで担体と反応させる方法等を挙げることができる。

【0046】前記担体に直接光学活性化合物を化学結合する方法としては、担体に環状エーテル基やハロゲン基を導入し、これと、活性水素を有する光学活性化合物とを反応させる方法を挙げることができる。

【0047】上記方法の具体例としては、特公平5-4,376号公報に開示されているように、担体としてシリカゲルを採用し、アミノ基、一置換アミノ基、水酸基またはメルカプト基を含有するシラン処理剤で処理することにより、シリカゲルに活性水素を有する基を導入し、活性水素を有する基を導入されたシリカゲルと、光学活性化合物とを、上記した多官能性の反応性誘導体を用いて化学結合する方法、シリカゲルを環状エーテル基やハロゲン基を含有するシラン処理剤で処理し、これと活性水素を有する光学活性化合物とを反応させる方法を挙げることができる。

【0048】この発明における光学分割用充填剤の大きさとしては、その粒子径が $10 \sim 1,000 \mu\text{m}$ であり、好ましくは $10 \sim 300 \mu\text{m}$ 、特に好ましくは $20 \sim 100 \mu\text{m}$ である。前記粒子径が $300 \mu\text{m}$ を超えると段数が低く分離が不十分であることがあり、一方、前記粒子径が $10 \mu\text{m}$ 未満であると液を通液した場合の圧力損失が大きくなるので操作が困難になる場合がある。

【0049】光学分割用充填剤の粒子の比表面積は、 $0.5 \sim 300 \text{m}^2/\text{g}$ の範囲内であることが高い分離性能を得る上で好ましい。前記比表面積が $0.5 \text{m}^2/\text{g}$ 未満であると表面積が小さいことから吸着量が減少し、分離が悪いことがある。また、一方前記比表面積が $300 \text{m}^2/\text{g}$ をこえると強度が弱くなり使用に適さないことがある。

【0050】この発明において使用する溶離液としては、例えばn-ヘキサン、n-ペンタン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン、イソヘキサン、イソオクタン、ヘキセン等の炭素数5以上の炭化水素、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、ターシャリーブタノール、ヘプタノール、ヘキサノール等のアルコール類、水、その他の有機溶媒を挙げることができる。これらの一種を単独で溶離液としても良いし、二種以上を混合した混合溶液を溶離液としても良い。但し、混合溶液は均一に混合された混合物でなくてはならない。また、溶離液は、酸、塩基、緩衝剤、塩を含んでいても良い。いずれの溶離液が好ましいかは、光学分割しようとする光学異性体の種類等に応じて適宜に決定される。

【0051】この発明における光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法は、前記光学分割用充填剤が充填された複数のカラムを無端状に連結して循環回路を形成し、この循環回路内で流体を一方に強制循環させ、循環している流体の流れ方向に沿ってカラム内に流体を導入する導入口およびカラム内から流体を抜き出す抜き出し口を交互に配置し、かつ、循環回路内を循環している流体の流れ方向に前記導入口および抜き出し口の位置を間欠的に移動させ、光学異性体混合溶液および溶離液を導入口からこの循環路に導入し、同時に弱吸着成分に富む溶液および強吸着成分に富む溶液を抜き出し口から抜き出すことからなる。

【0052】この方法においては、例えば図1に示すように、液体を循環させる液体通路中に、複数の（例えば12基の）単位カラムに区分されると共に各単位カラムが直列に配列された擬似移動層が使用される。液体通路中では一方に液体が循環する。なお、擬似移動層における単位カラムの数については上記数に限定されるものではなく、実施スケールや反応工学的見地等から任意に選定することができる。

【0053】この擬似移動層には、液体の流通方向に沿って、溶離液導入口、充填剤に吸着容易な光学異性体を

含有する液（エクストラクト）を抜き出すエクストラクト抜き出し口、原料である光学異性体混合溶液を導入する光学異性体混合溶液導入口および充填剤に吸着困難な光学異性体を含有する液（ラフィネート）を抜き出すラフィネート抜き出し口がこの順に設けられると共に、これらを充填層内の流体の流通方向にそれらの位置を間欠的に逐次移動することができるようになっている。

【0054】図1に示す擬似移動層式クロマト分離装置においては、3基の単位カラム毎に溶離液導入口、エクストラクト抜き出し口、光学異性体混合溶液導入口およびラフィネート抜き出し口が設けられている。これらの導入口および抜き出し口を間欠的に逐次移動させるには、例えばロータリーバルブ、電磁弁、空気作動弁等が使用される。

【0055】擬似移動層式クロマト分離装置による光学異性体の吸着分離は、基本工程として、以下に示す吸着工程、濃縮工程、脱着工程および溶離液回収工程を連続的に循環して行われることにより実現される。

【0056】(1) 吸着工程

分離すべき2種以上の光学異性体を含有する光学異性体混合溶液が光学分割用充填剤と接触し、光学分割用充填剤に吸着容易な光学活性体（強吸着成分）が吸着され、吸着困難な一方の光学活性体（弱吸着成分）がラフィネートとして溶離液と共に回収される。

【0057】(2) 濃縮工程

強吸着成分を吸着した光学分割用充填剤は後述するエクストラクトの一部と接触し、光学分割用充填剤に残存している弱吸着成分が追い出され、強吸着成分が濃縮される。

【0058】(3) 脱着工程

濃縮された強吸着成分を含む光学分割用充填剤は溶離液と接触させられ、強吸着成分が光学分割用充填剤から追い出され、溶離液を伴ってエクストラクトとして擬似移動層から排出される。

【0059】(4) 溶離液回収工程

実質的に溶離液のみを吸着した光学分割用充填剤は、ラフィネート分の一部と接触し、光学分割用充填剤に含まれる溶離液の一部が溶離液回収分として回収される。

【0060】図面を参照して更に詳述すると以下の通りである。

【0061】図1において1～12で示すのは、光学分割用充填剤が充填された単位カラムであり、相互に液体通路で連結されている。13で示されるのは溶離液供給ライン、14で示されるのはエクストラクト抜き出しライン、15で示されるのは光学異性体混合溶液供給ライン、16で示されるのはラフィネート抜き出しライン、17で示されるのはリサイクルライン、18で示されるのは循環ポンプである。

【0062】図1に示される単位カラム1～12と各ライン13～16の配置状態では、単位カラム1～3によ

り脱着工程、単位カラム4~6により濃縮工程、単位カラム7~9により吸着工程、単位カラム10~12により溶離液回収工程がそれぞれ行われる。

【0063】このような擬似移動層式クロマト分離装置では、一定時間間隔毎に例えばバルブ操作により溶離液供給ライン、光学異性体混合溶液供給ラインおよび各抜き出しラインを溶媒の流通方向に単位カラム1基分だけ移動させる。

【0064】したがって、第2段階では、単位カラム2~4により脱着工程、単位カラム5~7により濃縮工程、単位カラム8~10により吸着工程、単位カラム11~12により溶離液回収工程がそれぞれ行われるようになる。このような動作を順次に行うことにより、各工程が単位カラム1基ずつずれていき、光学異性体間の分離処理が連続的に効率よく達成される。

【0065】この発明の方法で使用される擬似移動層式クロマト分離装置は図1に示されるものに限定されず、図2に示すような装置を使用することもできる。

【0066】図2に示される単位カラム1~8と各ライン13~16の配置の状態では、単位カラム1で溶離液回収工程、単位カラム2~5で吸着工程、単位カラム6~7で濃縮工程、単位カラム8では脱着工程がそれぞれ実行される。

【0067】このような擬似移動層では、一定時間間隔毎にバルブ操作することにより各供給液および抜き出しラインを液流れ方向に単位カラム1基分だけそれぞれ移動させる。したがって、次の単位カラムの配置状態では、単位カラム2で溶離液回収工程、単位カラム3~6で吸着工程、単位カラム7~8で濃縮工程、単位カラム1で脱着工程がそれぞれ実行される。このような工程を順次に行うことによって光学異性体混合溶液の分離処理が連続的に効率よく達成される。

【0068】なお、図1において、19で示すのは、エクストラクトを濃縮する第1の流下型薄膜蒸発器19であり、20で示すのはこの濃縮物を更に濃縮する第2流下型薄膜蒸発器であり、21で示すのは更にこの濃縮物を濃縮する強制型薄膜蒸発器であり、22で示されるのは、回収された溶媒を一時貯留する回収槽であり、23で示されるのは、蒸発器により濃縮された光学異性体含有濃縮液を貯留する貯留槽であり、24で示すのは光学異性体混合物のラセミ化を行なうラセミ化槽であり、25で示すのは回収槽22に貯留された溶媒を必要な純度にまで高める蒸留装置である。

【0069】一方、ラフィネートには、エクストラクトに含まれる光学活性体の対掌体である他の光学活性体と溶媒とを含有している。このラフィネートからの溶媒の回収も前記エクストラクトから溶媒を回収するのと同様に行うことができる。

【0070】

【実施例】以下にこの発明を実施例を用いて詳細に説明

するが、この発明はこれら実施例に限定されるものではなく、この発明の要旨の範囲内において適宜に変形して実施することができる。

【0071】（実施例1）

化学結合型セルロース トリス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）充填剤の調製

セルロース（数平均分子量250）50g（305mmφ1）およびトリチルクロライド（東京化成株式会社製）344g（4倍当量）を乾燥ピリジン1リットル中に入れ、80℃で2日間反応させた。次いで、この反応溶液をメタノール4リットル中に注ぎ込み、生成した沈殿をグラスフィルターで濾別し、乾燥することにより、6-0-トリチルセルロースを得た。

【0072】この6-0-トリチルセルロース47gと3，5-ジメチルフェニルイソシアネート182gとを乾燥ピリジン800ミリリットル中に溶解し、90℃で24時間反応させた。反応溶液をメタノール4リットル中に注ぎ込み、得られた沈殿を濾別し、乾燥することにより、セルロース 6-0-トリチル-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）を得た。

【0073】得られたセルロース 6-0-トリチル-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）22gを塩酸5ミリリットル／メタノール1リットル中で室温下、約20時間攪拌した。遠心分離した後、乾燥することにより、セルロース 6-0-ヒドロキシ-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）を得た。

【0074】このセルロース 6-0-ヒドロキシ-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）9gをテトラヒドロフラン（THF）50ミリリットルに溶解し、3-アミノプロピルシリル化したシリカゲル33gに加え、均一に攪拌した。次いで、減圧することによりTHFを留去し、前記セルロース 6-0-トリチルセルロース-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）をシリカゲルに担持させた。

【0075】上述のようにして得られたセルロース 6-0-トリチルセルロース-2，3-ビス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）担持シリカゲル42gに窒素雰囲気下で乾燥トルエン240ミリリットルを添加し、更に4，4'-ジフェニルメタンジイソシアネート0.146gを加え、良く攪拌した後、90℃に加熱して5時間反応させた。次いで、更に3，5-ジメチルフェニルイソシアネート6gを添加し、90℃に加熱して24時間反応させた。

【0076】反応物を取り出してグラスフィルターで濾過を行ない、THF100リットルで洗浄し、濾過、減圧乾燥することにより、化学結合型セルロース トリス（3，5-ジメチルフェニルカルバメート）充填剤43gを得た。この充填剤の粒子径は20μmであり、細孔径は1，000Åであり、比表面積は53m²/gであ

った。

【0077】(実施例2)化学結合型充填剤によるプロ
 ブラノロールの擬似移動層式クロマト分離実施例1で得
 られた化学結合型充填剤を充填した内径1cm、長さ2
 5cmのセミ分取用カラムを8本連結してなる擬似移動
 層式クロマト分離装置に、プロブラノロールのラセミ体
 を0.5ミリリットル/分(ラセミ体濃度18.5mg
 /ミリリットル)で供給した。

【0078】擬似移動層式クロマト分離装置の運転条件
 を以下に示す

溶離液：n-ヘキサン、2-プロパノールおよびTHF
 の混合液

n-ヘキサン/2-プロパノール/THF(容量比)=
 8/1/1

溶離液の供給速度：6.0ミリリットル/分

強吸着成分に富む流体の抜き出し口の流量：5.1ミリ
 リットル/分

弱吸着成分に富む流体の抜き出し口の流量：1.4ミリ
 リットル/分

カラムの切り替え時間：15.0分

温度：室温

上記条件によりプロブラノロールの光学分割を行なった
 結果、強吸着成分に富む流体の抜き出し口からは、濃度
 1547ppm、光学純度95%eeの(-)-プロブ
 ラノロールを、弱吸着成分に富む流体の抜き出し口から
 は、濃度4682ppm、光学純度99%eeの(+)
 -プロブラノロールを得た。このクロマト分離における
 ラセミ体負荷量(g/hr/l-bed)、(-)-プロ
 ブラノロールの生産性(g/hr/l-bed)およ
 び溶媒の使用量を表1に示した。

【0079】(比較例1)コーティング型充填剤による
 プロブラノロールの擬似移動層式クロマト分離セルロー
 ス トリス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)
 をコーティングにより担体に担持させてなる充填剤(ダ
 イセル化学工業株式会社製 CHIRALCEL O
 D、粒子径20μm、細孔径1,000Å、比表面積5
 2m²/g)を充填した内径1cm、長さ25cmのセ
 ミ分取用カラムを8本連結してなる擬似移動層式クロマ
 ト分離装置に、プロブラノロールのラセミ体を0.5ミ
 リリットル/分(ラセミ体濃度10.7mg/ミリリッ
 トル)で供給した。

【0080】擬似移動層式クロマト分離装置の運転条件
 を以下に示す

溶離液：n-ヘキサンおよび2-プロパノールの混合液
 n-ヘキサン/2-プロパノール(容量比)=8/2

溶離液の供給速度：6.0ミリリットル/分

強吸着成分に富む流体の抜き出し口の流量：5.1ミリ
 リットル/分

弱吸着成分に富む流体の抜き出し口の流量：1.4ミリ
 リットル/分

カラムの切り替え時間：16.5分

温度：室温

上記条件によりプロブラノロールの光学分割を行なった
 結果、強吸着成分に富む流体の抜き出し口からは、濃度
 895ppm、光学純度94%eeの(-)-プロブ
 ラノロールを、弱吸着成分に富む流体の抜き出し口から
 は、濃度2710ppm、光学純度99%eeの(+)
 -プロブラノロールを得た。このクロマト分離における
 ラセミ体負荷量(g/hr/l-bed)、(-)-プロ
 ブラノロールの生産性(g/hr/l-bed)およ
 び溶媒の使用量を表1に示した。

【0081】

【表1】

	実施例2	比較例1
ラセミ体負荷量 (g/hr/l-bed)	6.6	3.8
(-)-体の生産性 (g/hr/l-bed)	1.8	1.0
(-)-体の濃度 (ppm)	1547	895
溶媒の使用量 (l/g-(-)-体)	1.3	2.3

【0082】

【発明の効果】この発明によると、広い範囲の溶剤を溶
 離液として使用することができ、効率的かつ連続的に光
 学異性体の光学分割を行なうことのできる光学異性体の
 擬似移動層式クロマト分離法を提供することができる。

【0083】この発明によると、広い範囲の溶剤を溶離
 液として使用することができ、しかも優れた光学分割能
 力を有する充填剤を光学分割用充填剤として使用するこ
 とによって、効率的かつ連続的に光学異性体の光学分割
 を行なうことのできる光学異性体の擬似移動層式クロマ
 ト分離法を提供することができる。

【0084】この発明によると、ラセミ体、または不斉
 合成法で調製された一方の光学異性体を過剰に含有する
 混合物等の光学異性体混合物等を光学分割することによ
 って、必要とされる光学異性体を、高い光学純度および
 高い化学純度で提供することができる。

【0085】この発明によると、効率的な光学異性体の
 分離が達成されるにもかかわらず、従来に比較してはる

15

かに溶離液の消費量が少ない光学異性体の擬似移動層式クロマト分離法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1はこの発明を実施する擬似移動層式クロマト分離装置の一例を示す説明図である。

【図2】図2はこの発明を実施する擬似移動層式クロマト分離装置の他の例を示す説明図である。

【符号の説明】

1～12 単位カラム

13 溶離液供給ライン

14 エクストラクト抜き出しライン

* 15

16

17

18

19

20

21

22

23

10 24

* 25

光学異性体混合溶液供給ライン

ラフィネート抜き出しライン

リサイクルライン

循環ポンプ

第1流下型薄膜蒸発器

第2流下型薄膜蒸発器

強制型薄膜蒸発器

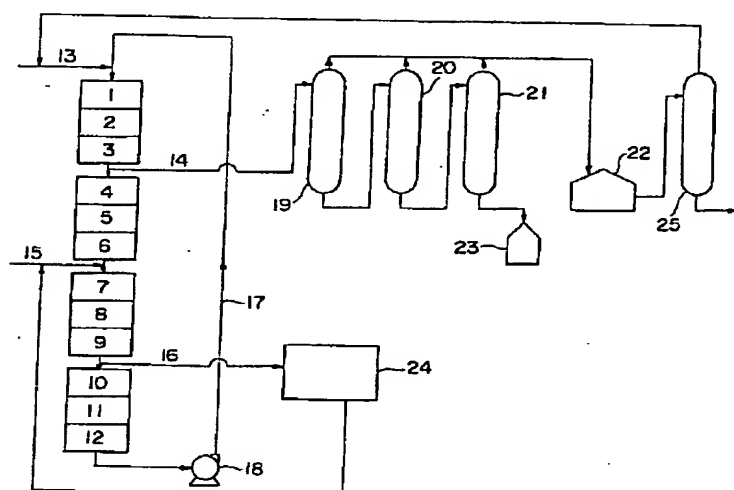
回収槽

貯留槽

ラセミ化槽

蒸留装置

【図1】



【図2】

